

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 722 408

②1 N° d'enregistrement national :

94 08811

⑤1 Int Cl⁹ : A 61 K 31/165, 9/20

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 15.07.94.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 19.01.96 Bulletin 96/03.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : VACHER DOMINIQUE — FR.

⑦2 Inventeur(s) :

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : GEFIB.

⑤4 NOUVEAU PROCEDE DE REALISATION DE FORMES PHARMACEUTIQUES SECHES A DELITEMENT
QUASIMENT INSTANTANE ET LES FORMES PHARMACEUTIQUES AINSI REALISEES.

⑤7 La présente invention se rapporte au domaine de la
chimie thérapeutique.

Elle a plus particulièrement pour objet un procédé de ré-
alisation de formes pharmaceutiques solides à délitement
quasi-instantané dans lequel le ou les principes actifs pré-
alablement enrobés dans un agent liant sont mélangés à
un agent gonflant du type cellulosique et à un ou plusieurs
agents diluants hydrosolubles préalablement à la compres-
sion des poudres.

Réalisation de formes pharmaceutiques solides.

FR 2 722 408 - A1



**NOUVEAU PROCEDE DE REALISATION DE
FORMES PHARMACEUTIQUES SECHES A DELITEMENT QUASIMENT
INSTANTANE ET LES FORMES PHARMACEUTIQUES AINSI REALISEES**

5 La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et notamment au domaine de la pharmacie galénique.

Elle a plus particulièrement pour objet un procédé de réalisation de formes galéniques sèches notamment comprimées, susceptibles de se dissoudre dans un laps de temps très court, sinon instantanément.

Elle a spécifiquement pour objet un procédé de réalisation de formes pharmaceutiques solides résultant d'une compression de poudres, et en particulier, de comprimés, de tablettes, de pastilles ou de dragées, dans lequel le ou les principes actifs, préalablement enrobés dans un agent liant, sont mélangés à un agent gonflant du type cellulosique et à un ou plusieurs agents diluants hydrosolubles, de sorte que la forme pharmaceutique se délite au contact de l'eau ou des liquides biologiques comme la salive, d'une manière pratiquement instantanée.

20 Un comprimé est une forme galénique administrable par voie orale soit en vue d'un traitement local de la sphère bucco-pharyngée, soit en vue d'un traitement systémique après absorption des substances pharmacologiquement actives.

25 Si avaler des comprimés, bien que quelque fois peu aisé lorsque les comprimés sont gros, ou mal commode, lorsque leur forme s'y prête mal, ne pose pas, en principe, de problème majeur chez l'adulte en bonne santé, il n'en va pas de même pour le nourrisson et l'enfant.

30 En effet, il est toujours délicat d'administrer un médicament par voie orale chez un nourrisson et d'avoir la connaissance précise de la dose effectivement ingérée. Il arrive que l'enfant recrache une partie du produit lorsque celui-ci est administré directement ou qu'il n'absorbe pas l'intégralité de la quantité de substance, mis dans le biberon. L'enfant reçoit donc un traitement sous-dosé.

35 A l'inverse, la mère peut être amenée à augmenter la fréquence d'administration pour compenser les pertes de produit, et l'enfant peut alors recevoir un surdosage.

Dans tous les cas, ces difficultés d'administration entraînent un ralentissement, voire même une suppression du traitement, ce qui n'est pas toujours souhaitable, comme c'est le cas par exemple pour un traitement par les antibiotiques qui doit s'effectuer pendant un délai minimum.

5

Ces conditions d'administration, difficiles chez le nourrisson, peuvent être retrouvées dans certains cas chez l'adulte où la déglutition est rendue difficile soit du fait de l'âge du sujet, soit du fait de son état de santé (traumatisme facial, cancer de la sphère bucco-pharyngée, mauvais état de la dentition ...).

10

Un des moyens connus pour tenter de résoudre ces problèmes de déglutition consiste à déliter et à dissoudre, préalablement, le comprimé dans de l'eau, puis à ingérer le médicament sous sa forme dissoute.

15

C'est ainsi qu'il existe actuellement des comprimés effervescents dans lesquels l'excipient comprend de l'acide citrique et du bicarbonate de sodium qui réagissent ensemble, en présence d'eau pour produire du gaz carbonique et provoquent, ainsi le délitement du comprimé et la dissolution, plus ou moins complète, du principe actif et de l'excipient.

20

La solution aqueuse gazeuse ainsi obtenue a un goût très inhabituel pour l'enfant, soit acide, soit franchement alcalin, ce qui conduit celui-ci à en refuser l'ingestion. En outre, le temps de délitement du comprimé est relativement long (environ 2 mn).

25

Il faut signaler également que certains principes actifs ne se prêtent pas à une dissolution préalable extra corporelle.

On connaît, par ailleurs, des comprimés à délitement rapide qui, pour parvenir à ce but, contiennent proportionnellement de grandes quantités d'excipient par rapport aux quantités de principe actif présent.

30

Ceci a pour conséquence directe que de tels comprimés ont des tailles importantes, ce qui ne facilite pas leur administration, sous forme solide, par voie orale.

35

L'invention définie dans le brevet français antérieur 2.638.971, au nom du Demandeur visait à remédier à ces inconvénients en fournissant un comprimé à délitement et/ou dissolution rapide du type constitué par au moins un principe actif et par un excipient qui soit de petite taille et qui soit administrable par voie orale.

sous forme solide et de façon précisément dosée, à des sujets dont la déglutition est difficile et, notamment, à des nourrissons.

A cet effet, le comprimé à délitement et dissolution quasi-instantané qu'il concernait était caractérisé par le fait que l'excipient comprenait essentiellement un composé macromoléculaire polyosidique réticulé et un agent gonflant.

Après de nombreux essais, le Demandeur avait ainsi constaté, de manière surprenante, qu'il existait une synergie d'activité entre le composé macromoléculaire polyosidique et l'agent gonflant dans les phénomènes de délitement et de dissolution.

Le comprimé ainsi obtenu possédait la propriété de se déliter et de se dissoudre en un temps extrêmement court d'environ 30 secondes, et ceci à l'intérieur même de la cavité buccale, en utilisant exclusivement le liquide présent localement pour réaliser ce changement d'état.

Il permettait selon ce brevet, d'administrer facilement aux nourrissons, la quantité exacte de médicament prescrite.

Néanmoins, les exemples fournis dans ce brevet, à titre d'illustration de l'invention, montraient que ce procédé ne pouvait être appliqué qu'à la réalisation de comprimés de très petite taille et ne renfermant qu'une quantité faible de principe actif. C'est ainsi que des comprimés renfermant 50 mg d'aspirine comme décrit dans ce brevet, ne peuvent être destinés qu'à des sujets extrêmement jeunes puisque la posologie usuelle journalière d'aspirine est de 25 à 50 mg/kg sans dépasser 80 mg/kg pour des enfants de 0 à 30 mois.

Une telle formulation laisserait donc supposer une administration d'un nombre considérable de comprimés.

La présente invention vise à améliorer la solution du problème technique défini dans le brevet français 2.638.971 mais imparfaitement résolu, en permettant une relative généralisation du principe actif dont l'administration est envisagée quelque soit la saveur ou le degré de solubilité du principe actif et en n'étant pas lié par le problème de la taille et du poids du comprimé ainsi réalisé, en raison de son très facile délitement au contact de la salive.

Les essais effectués par le demandeur ont montré que des comprimés à dissolution quasi-instantanée pouvaient être réalisés par une technique différente de celle définie dans le brevet 2.638.971. Pour ce faire, le principe actif est au préalable enrobé dans un excipient hydrodispersible et notamment par un agent liant du type alcoylcellulose, de façon à ce que chaque grain ou chaque cristal, après compression, soit aisément mouillé par les liquides aqueux comme par exemple, la salive. Ensuite, le principe actif enrobé est dispersé dans un diluant formé principalement d'un carboxyméthyl cellulose réticulée comme celle désignée sous la dénomination Croscarmellose sodique où l'agent réticulant est l'acid monochloracétique, qui possède un fort pouvoir de gonflement, d'un polyol très soluble dans l'eau et d'un ou plusieurs agents diluants.

Dans cette matrice, l'agent diluant, de préférence la cellulose micro cristalline, remplit une autre fonction que celle définie dans le brevet français 2.638.971 antérieur. Elle n'agit pas comme agent de gonflement, ce qui paraît, de toute façon, inhabituel et même peut être douteux en raison de son insolubilité dans l'eau, mais simplement comme agent d'éclatement des comprimés.

Le polyol est choisi parmi les glucitols et les diglucitols comme le sorbitol, le mannitol, le xylitol ou le lactitol.

On réalise ainsi une matrice de forme sèche, de désagréation très rapide et où le polyol joue, en plus, un rôle d'agent de sapidité en dissimulant ou en enrobant la saveur propre du principe actif. Ainsi, la quantité de principe actif et sa saveur propre, ne constituent plus un obstacle à l'administration et à la déglutition du médicament.

Parmi les principes actifs qu'il est possible d'incorporer aux formes pharmaceutiques sèches, selon l'invention, on pourra citer des médicaments antalgiques simples ou mélangés comme l'aspirine, le paracétamol, l'ibuprofène, la codéine, le dextropropoxyphène, le benorilate, le glucuronamide, la phénacétine, l'éthobenzamide, la floctafénine, l'emorfazone, la noramidopyrine ainsi que les mélanges de deux ou plusieurs principes actifs comme le dextropropoxyphène+paracétamol, l'aspirine+paracétamol, l'aspirine+paracétamol+codéine, l'ibuprofène+codéine, l'aspirine+caféine, l'aspirine+éphédrine, le glucuronamide+aspirine, le paracétamol+prométhazine ou l'aspirine+acétéamine.

On pourra également incorporer :

des agents antispasmodiques comme l'atropine et son N-oxyde, la dihyxyrine, le bromure d N-butylhyoscine, le méthylsulfate de Ti monium, le
5 chlordiazépoxyde, le chlordiazepoxyde+bromure de clinidium, le bromure d pinaverium, l'oxyphencyclimine, le phloroglucinol, la camilophyline, la difémérin , la camilophyline+métamizole (sel de sodium),

• des agents anti-ischémiques comme la dihydroergotoxine, la
10 dihydroergocryptine, la nicergoline, la trimétazidine, l'éburnamonine ou le naftidrofuryl,

• des agents décongestionnants comme les associations pseudoéphédrine+
15 paracétamol, buzépide+cloanizine+noréphédrine, Triprolidine+ pseudoéphédrin +paracétamol,

• des agents nootropiques comme le Piracetam, l'Amiracetam ou l'Oxyracétam,

• des agents vasodilatateurs et/ou antihypertenseurs comme la Nicardipine, la
20 Nifédipine, la Nimodipine, la Nisoldipine et des produits analogues,

• des agents antihistaminiques comme la terfénadine, la loratidine ou la cétirizine

• des agents antibiotiques ou antibactériens comme la céfazoline, la tyrocidine, la
25 gramicidine, la cefaloglycine, l'amipicilline, la sulfamicilline, l'amoxicilline ou les associations avec un inhibiteur de β -lactamase, les sulfamides comme le sulfaméthoxazole, les agents antibactériens comme la péfloxacin, la norfloxacin ou l'ofloxacin.

• des agents anti-migraineux comme la dihydroergotamine

• des agents anti-vertigineux comme la betahistine et ses sels

• des agents myorelaxants comme la chlormézanone

35 L'exemple suivant illustre l'invention sans toutefois la limiter à cette réalisation particulière :

EXEMPLE

Comprimé à dissolution instantanée à 500 mg de paracétamol.

Composition :

5	Paracétamol enrobé par de l'éthyl cellulose correspondant à 500 g de paracétamol pur	540,5 g
	Aspartame	15 g
	Croscarmellose	90 g
	Arôme orange	20 g
10	Acide citrique	30 g
	Xylitol	100 g
	Cellulose microcristalline	99,5 g
	Stéarate de magnésium	5 g
	pour 1000 comprimés	

15

REVENDICATIONS

1. Un procédé de réalisation de formes pharmaceutiques solides résultant d'une compression de poudres, à délitement instantané dans lequel le ou les principes
5 actifs préalablement enrobés dans un agent liant hydrodispersible, sont mélangés à un agent à fort pouvoir de gonflement du type cellulosique, à un polyol très soluble dans l'eau et à un ou plusieurs agents diluants.
2. Un procédé selon la revendication 1° dans lequel l'agent liant hydrodispersible
10 est une alcoylcellulose.
3. Un procédé selon la revendication 1° ou la revendication 2° dans lequel l'agent liant hydrodispersible est l'éthylcellulose.
- 15 4. Un procédé selon la revendication 1° dans lequel l'agent à fort pouvoir gonflant du type cellulosique est une carboxyméthylcellulose.
5. Un procédé selon la revendication 1° et la revendication 4° dans lequel la
20 carboxyméthylcellulose est une carboxyméthylcellulose réticulée comme cell réticulée par de l'acide monochloracétique.
6. Un procédé selon la revendication 1° caractérisé en ce que le polyol très soluble dans l'eau est choisi parmi les glucitols et les diglucitols.
- 25 7. Un procédé selon la revendication 1° ou la revendication 6° dans lequel le polyol est choisi dans le groupe constitué par le xylitol, le mannitol, le sorbitol et le lactitol.
8. Un procédé selon la revendication 1° dans lequel l'agent diluant est la cellulose
30 microcristalline.
9. Un procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel le principe actif continu dans la forme pharmaceutique solide est choisi dans le groupe
35 constitué par les antalgiques, les agents antispasmodiques, les agents anti-ischémiques, les agents décongestionnants, les agents nootropiques, les agents vasodilatateurs et/ou antihypertenseurs, les agents antibiotiques ou antibactériens, les agents antimigraineux, les agents antivertigineux et les agents myorelaxants.

10. Un procédé selon la revendication 9° dans lequel l'antalgique est choisi dans le groupe formé de l'aspirine, du paracétamol, de l'ibuprofène, de la codéine, du dextropropoxyphène, du benorilate, du glucuronamide, de la floctafénine, de l'émorfazone et de la nor-amidopyrine ainsi que de leur mélange.

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFA 506643
FR 9408811

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications exécutoires de la demande examinate
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP-A-0 273 005 (ZYMA S.A.) * le document en entier * -----	1-10
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (I.C.L.O.)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Rechercheur
14 Mars 1995		Ventura Amat, A
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- Δ : membre de la même famille, document correspondant		

1
EPO FORM 150 (03.03) (P&C/L)